

# やくほう紙

第68号 <12月発行>  
2014年(平成26年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 野村 英宏

## エフィエント®錠3.75mg 5mg —抗血小板剤—

### はじめに

心疾患は自覚のないまま症状が進行し、症状が現れたころには重症化していることが多い致死的な疾患です。昨今、日本では心疾患の人口が増加の一途をたどっており、全死亡者に占める割合が15.5%と悪性新生物に次ぐ第二位の死亡原因になっています<sup>1)</sup>。心疾患の代表的なものとしては心筋梗塞<sup>注1)</sup>、狭心症<sup>注2)</sup>などであり、これらの虚血性心疾患は高血圧や脂質異常症などの様々な要因により引き起こされ、最終的に血栓の形成、血流の途絶、そして臓器に致命的ダメージを引き起こします。このことから致死となる血栓の形成を抑制することは虚血性心疾患において死亡率を減少させることにつながります。したがって抗血栓薬はこれらの疾患の治療において重要であるといえます。

(注1) 心筋梗塞：心臓に酸素を送る冠動脈がつまり心臓が壊死を起こした状態

(注2) 狭心症：心臓に酸素を送る冠動脈が何らかの理由で障害され一過性の心筋の虚血のために胸痛などの症状がでた状態

### 血栓形成と抗血栓薬

#### ○血栓形成の機序

19世紀から血栓の形成は①血管内皮細胞の損傷、②血液成分の変化、③血流の停滞、という三大要因により発生することが知られています<sup>2)</sup>。現在にいたるまでこの概念は崩されていません。具体的には血流が滞ることで血液の凝固亢進がおき(プラークの破綻)、そこでフィブリンが作られ、その後血小板、赤血球などの成分が集積することで血栓が大きく成長し、塞栓症を発生させます。さらに詳細に見ていくと、このプラーク破綻部位で、血栓性マトリックスが血流に曝露されます。それ

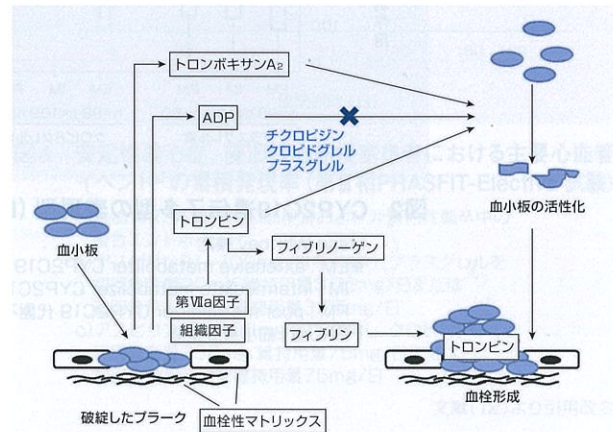


図1 破綻したプラークにおける血栓形成

文献(3)より引用改変

により血小板が血栓性マトリックスに接着し、活性化します。また組織因子は血液中の第VIIa因子と複合体を形成し、トロンビンを産生します。このトロンビン、ADP、トロンボキサンA<sub>2</sub>が血小板をさらに活性化します。最終的に活性化した血小板がフィブリンと重合して血栓を形成します<sup>3)</sup>(図1)。

### エフィエント®錠

#### ○製剤の開発経緯

エフィエント®錠の有効成分はプラスグレール塩酸塩(以下、プラスグレール)といい、第一三株式会社と宇部興産株式会社によって開発された世界で3番目のチエノピリジン系経口抗血小板剤です。海外では2009年2月に欧州で、同年7月に米国で承認されて以降、2014年3月現在、世界70カ国以上で承認されています。日本においては2014年3月24日に経皮的冠動脈形成術(Percutaneous Coronary Intervention: PCI)<sup>注3)</sup>が適用される虚血性心疾患(急性冠症候群<sup>注4)</sup>、安定狭心症<sup>注5)</sup>、陳旧性心筋梗塞<sup>注6)</sup>」に対し製造販売が承認されています。成人においては投与開始日にプラスグレールとして20mgを1日1回経口投与し、その後、維持用量として1日1回3.75mgを



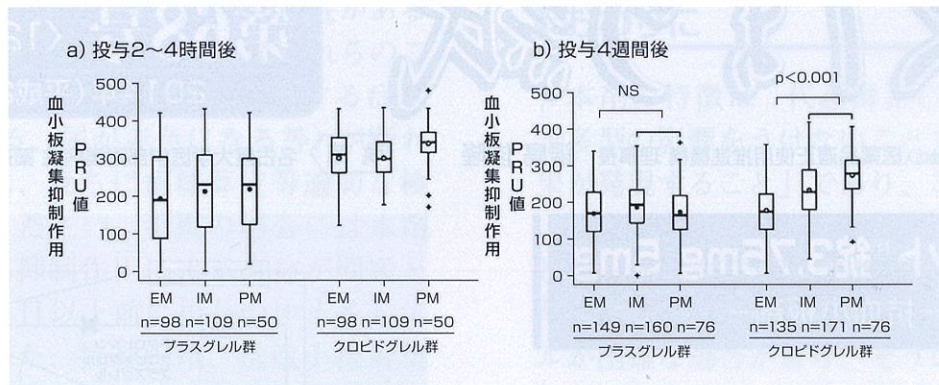


図2 CYP2C19遺伝子多型の表現型 (EM、IM、PM) 別のPRUへの影響

Mann-Whitney 検定  
 ※EM : extensive metabolizer CYP2C19 代謝正常型  
 IM : intermediate metabolizer CYP2C19 代謝中間型  
 PM : poor metabolizer CYP2C19 代謝不全型  
 PRU値 : 血小板凝集能

文献(12)より引用改変

経口投与して使用します。

- (注3) PCI : 狭窄した心臓の冠状動脈を拡張し、血流の増加をはかる治療法  
 (注4) 急性冠症候群 : 急性心筋梗塞、不安定狭心症などの総称でプラークの破たんにより血栓が形成され冠動脈の血流が減少あるいは途絶された状態  
 (注5) 安定狭心症 : 一定の範囲内で収まる狭心症  
 (注6) 陳旧性心筋梗塞 : 発症から30日が経過した心筋梗塞

### ○プラスゲレルの特徴

日本循環器学会から発行されている『循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン』ではPCI適用後の再梗塞予防には抗血小板療法が推奨されており、代表的な薬剤としてはアスピリン (商品名バイアスピリン®ほか)、プラスゲレルと同種のチエノピリジン系薬剤であるチクロピジン (商品名パナルジン®ほか)、クロピドゲレル (商品名プラビックス®) などが挙げられています<sup>3)</sup>。特にステントを留置した場合はアスピリンとチエノピリジン系薬剤の併用が推奨されており、日本国内でも標準的治療とされています。プラスゲレルをはじめチエノピリジン系の薬剤は血小板膜上のADP受容体群の1つであるP2Y<sub>12</sub>受容体にADPが結合するのを阻害することで抗血栓作用を示します<sup>4)5)</sup>。これまではチクロピジンが重大な副作用 (血栓性血小板減少性紫斑病<sup>注7)</sup>、無顆粒球症<sup>注8)</sup>、重篤な肝障害など) を生じるといった問題点があるため、欧米、日本では比較的副作用の少ないクロピドゲレルを使用することが一般的となっていました<sup>6)~9)</sup>。しかしクロピドゲレ

ルは、肝代謝酵素であるCYP2C19遺伝子多型<sup>注9)</sup>の影響を受け、CYP2C19に変異があると、クロピドゲレルは活性型に代謝されないため抗血小板凝集能が減少します。その結果、個々の症例で抗血小板凝集能にバラツキがみられることや、効果発現が遅いことも指摘されています<sup>10)</sup>。日本人では特にこのCYP2C19の遺伝子多型が多いということが報告されています<sup>11)</sup>。プラスゲレルはCYP2C19による代謝の関与が少ないため、CYP2C19遺伝子多型があっても血小板凝集能に関係がないというデータが示されています<sup>12)</sup> (図2)。このようにプラスゲレルはクロピドゲレルの問題点であったCYP2C19の遺伝子の個体差による効果の違いを解決しています。また初回の投与から強い抗血小板凝集能を示し、効果の速やかな発現を可能にしています (図2a)。

- (注7) 血栓性血小板減少性紫斑病 : 血液の凝固に重要な役割をはたしている血小板が全身の血管の中で凝集し、血栓ができる疾患  
 (注8) 無顆粒球症 : 末梢血中において好中球が極端に減少する疾患  
 (注9) CYP2C19遺伝子多型 : CYP2C19は遺伝子によって3つの型に分類されており、代謝正常型をEM (extensive metabolizer)、代謝中間型をIM (intermediate metabolizer)、代謝不全型をPM (poor metabolizer) と定義されている。

### ○臨床成績

- 1) CYP2C19の遺伝子多型における血小板凝集能への影響



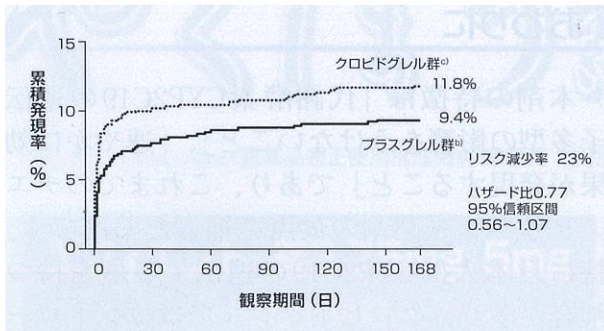


図3 PCI適用予定の急性冠症候群患者における主要心血管イベント<sup>a)</sup>の累積発現率(第Ⅲ相ACS-PCI臨床試験)

- a) 心血管死、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中の複合エンドポイント
- b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレールを初回負荷量20mg、維持用量3.75mg/日
- c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷量300mg、維持用量75mg/日

文献(12)より引用改変

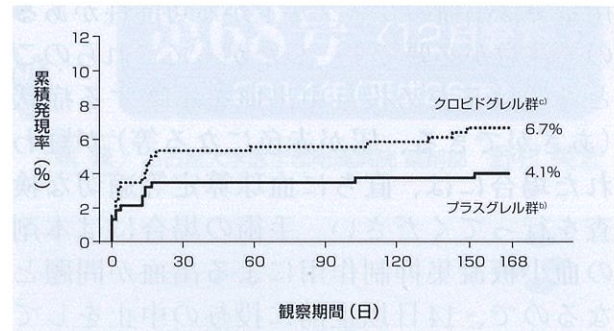


図4 安定性狭心症、陳旧性心筋梗塞患者における主要心血管イベント<sup>a)</sup>の累積発現率(第Ⅲ相PRASFIT-Elective試験)

- a) 心血管死、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中の複合エンドポイント
- b) アスピリン81~100mg/日を併用し、プラスグレールを初回負荷量20mg、維持用量3.75mg/日または初回負荷投与せず維持用量3.75mg/日
- c) アスピリン81~100mg/日を併用し、クロピドグレルを初回負荷量300mg、維持用量75mg/日または初回負荷投与せず維持用量75mg/日

文献(12)より引用改変

PCIの適用予定の急性冠症候群患者1,363例を対象とした国内第Ⅲ相ACS-PCI対象試験においてCYP2C19遺伝子多型の表現型(EM, IM, PM)別のクロピドグレル、プラスグレール群それぞれの血小板凝集能(PRU値)を解析しました。その結果クロピドグレル群ではCYP2C19の表現型によってPRU値の減少にばらつきがありましたが、プラスグレール群ではCYP2C19の表現型によらずPRU値の減少が確認されました<sup>12)</sup>(図2)。

2) 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞)<sup>注10)</sup>における主要心血管イベントの評価

PCIが適用される予定である急性冠症候群患者1,385例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(PRASFIT-ACS試験)において、プラスグレール、クロピドグレルをアスピリンと併用して24週間後まで投与した場合の主要心血管イベントの発現率を解析しました。その結果、発現率は、プラスグレール群で9.4%(64/685)、クロピドグレル群で11.8%(80/678)でした。クロピドグレル群に対するプラスグレール群のハザード比(95%信頼区間)は0.773(0.557~1.074)でした<sup>12)</sup>(図3)。

(注10) 不安定狭心症：発作の回数や強さが一定していない狭心症、非ST上昇心筋梗塞：心電図上STが上昇しない心筋梗塞、ST上昇型心筋梗塞：心電図上STが上昇する心筋梗塞

3) 安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者における主要心血管イベントの評価

安定狭心症、陳旧性心筋梗塞患者774例を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(PRASFIT-Elective試験)において、プラスグレール、クロピドグレルをアスピリンと併用して24週間後まで投与した場合の主要心血管イベントの発現率を解析しました。その結果、発現率はプラスグレール群で4.1%(15/370)、クロピドグレル群で6.7%(25/372)でした<sup>12)</sup>(図4)。

4) 安全性の評価

国内第Ⅲ相臨床試験において、総症例1,055例中487例(46.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主な副作用は、皮下出血109例(10.3%)、鼻出血72例(6.8%)、血尿58例(5.5%)、血管穿刺部位血腫44例(4.2%)および皮下血腫41例(3.9%)等となっており、これまでの抗血栓薬と同様なものとなっています<sup>12)</sup>。

○使用上の注意

本剤はアスピリン(81-100mg/day、初回負荷投与では324mgまで)と併用をします。また食事により吸収が変わるので空腹時の服用は避けてください。本剤により出血リスクが高まる恐れがあります。特に高齢者、低体重患者、脳梗塞/一過性脳虚血発作(TIA)患者では海外試験において出血リスクが増加したため慎重な投与が必要です。また初回負荷



用量では出血のリスクが上がる可能性がある  
ので注意が必要です。したがってこれらのこ  
とを避けるため投与中出血を示唆する症状  
(あざができる、尿が赤色になる等)が疑わ  
れた場合には、直ちに血球算定等適切な検  
査を行ってください。手術の場合には本剤  
の血小板凝集抑制作用による出血が問題と  
なるので、14日以上前に投与の中止をし  
てください。また、抗凝固剤、抗血小板凝  
集作用を有する薬剤、血栓溶解剤、非ステ  
ロイド性消炎鎮痛剤は相互に抗血栓作用を  
増強することがありますので、患者の状態  
を十分に観察するなど注意をしてください<sup>12)</sup>。

## おわりに

本剤の特徴は「代謝酵素CYP2C19の遺伝子多型の影響をうけないこと」、「速やかに効果が発現すること」であり、これまでのチエノピリジン系薬剤の欠点を補った薬剤です。特に日本人はCYP2C19の遺伝子多型を持つ割合が多く、クロピドグレルではコントロールが困難な場合があり、そういった患者に対しても力を発揮します。心疾患は悪性新生物に次ぐ死亡原因であり、それを減少していく薬剤として本剤はその有用性が大いに期待されます。また脳虚血疾患に対しても臨床試験が行われており、今後適応拡大の可能性もあり、非常に興味深い薬剤であるといえます。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) 厚生労働省：平成25年人口動態統計月報年計 (2) Watson T et al. : Lancet (2009) 373, 155-166 (3) 合同研究班産科学会：日本循環器学会 他12学会：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版) (4) Sharis PJ et al. : Ann Intern Med (1998) 129, 394-405 (5) Sugidachi A et al. : Br J Pharmacol. (2001) 132, 47-54 (6) Chen Z et al. : Lancet (2005) 366, 1607-1621 (7) Sabatine MS et al. : N Engl J Med (2005) 352, 1179-1189 (8) Moussa I et al. : Circulation. (1999) 99, 2364-2366 (9) Bertrand ME et al. : Circulation. (2000) 102, 624-629 (10) Bridgewater NJ et al. : Plavix [package insert] (2011) (11) Furuta T et al. : Pharmacogenomics (2007) 8, 1199-1210 (12) 第一三共株式会社：エフィエント錠インタビューフォーム (2014)

指定医薬部外品

速乾性手指消毒剤

**Kenz**

**ラビングケア<sup>+</sup>**  
プラス

Rubbingcare plus

ゲル状速乾性手指消毒剤

**Kenz**

**ジェルケア<sup>+</sup>**  
プラス

gelcare plus



手に  
すり込むだけの  
簡単消毒

ノンエンベロープウイルスなどの  
アルコール抵抗性ウイルスにも

**効果的な手指消毒剤です！**



発売元  
**株式会社 スズケン**

ケンツ事業部  
〒461-8701 名古屋市東区東片端町8番地  
TEL.052(950)6325 FAX.052(962)7440

製造販売元  
**健栄製薬株式会社**

〒541-0044 大阪市中央区伏見町2丁目5番8号  
TEL.06(6231)5626 FAX.06(6204)0750

**火気厳禁**